

Efeitos imunomoduladores dos ácidos graxos de cadeia curta em fagócitos murinos infectados com o fungo patogênico *Paracoccidioides brasiliensis*

Fonseca, A.S.A.^{1*}; Moraes, E.M.M.²; Tavares, A.H.F.P.¹

¹Programa de Pós-Graduação em Biologia Microbiana, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília (UnB), DF - Brasil.

²Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde (FCTS), Universidade de Brasília (UnB), DF - Brasil.

*Autor de correspondência. Email: aime.fonseca@gmail.com.

Resumo

Os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), metabólitos primários da microbiota intestinal, desempenham funções essenciais na homeostase do organismo e na resposta a patógenos, modulando a atividade de células fagocíticas. Embora seus efeitos imunomoduladores sejam conhecidos em infecções bacterianas e fúngicas, seu papel específico na Paracoccidioidomicose (PCM), uma micose sistêmica prevalente na América Latina causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, permanecia inexplorado. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar o papel imunomodulador dos SCFAs em fagócitos infectados com *P. brasiliensis*. Macrófagos RAW264.7 e macrófagos e células dendríticas derivados da medula óssea de camundongos foram tratados com 20 ou 40 mM de acetato, propionato ou butirato de sódio, e infectados *in vitro* com leveduras do isolado de Pb18. A produção de citocinas foi avaliada por ELISA após 24 e 48 horas de cocultura. Para avaliar o papel das vias de sinalização de PI3K/AKT e do inflamassoma NF- κ B/NLRP3 na modulação da secreção de citocinas, foram empregados os inibidores Wortmannin e BAY11-7082, respectivamente. Adicionalmente, a capacidade fungicida dos macrófagos e o papel da acidificação do fagolisossomo neste processo foram avaliados por contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) e pelo uso de Bafilomicina. Como resultado, o tratamento com SCFAs resultou na inibição da secreção das citocinas TNF- α e IL-10, e um aumento significativo na produção de IL-1 β em comparação com os grupos-controle não tratados. Esse aumento na secreção de IL-1 β foi dependente das vias de sinalização PI3K/AKT e NF- κ B/NLRP3, uma vez que foi completamente bloqueado pelos inibidores Wortmannin e BAY11-7082. Além da modulação imunitária, os SCFAs potencializaram a capacidade dos macrófagos em eliminar o fungo. Esse efeito fungicida mostrou-se diretamente dependente do processo de acidificação do fagolisossomo. Os resultados preliminares deste estudo demonstram que os SCFAs exercem um potente papel imunomodulador em fagócitos infectados com *P. brasiliensis*, sendo capazes de redirecionar a resposta imunitária para um perfil associado à proteção do hospedeiro (com aumento de IL-1 β e supressão de IL-10 e TNF- α), e de aumentar diretamente a atividade fungicida dos macrófagos, mecanismos mediados pelas vias PI3K/AKT,

NFkB/NLRP3 e pela acidificação do fagolisossomo. Nossos resultados preliminares, portanto, incentivam uma avaliação mais aprofundada da aplicabilidade dos SCFAs em células humanas e por meio do modelo murino para PCM pulmonar.

Palavras chaves: Fungos patogênicos; Imunidade inata; Paracoccidiodomicose; Tratamento; Microbiota.